

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 685 203

(21) N° d'enregistrement national : 91 15892

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 9/08, 47/30

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 20.12.91.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : VETOQUINOL (S.A.) (société
anonyme) — FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 25.06.93 Bulletin 93/25.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : Kaltsatos Vassilios et Thomas Valérie.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Malemont.

(54) Composition injectable à libération prolongée.

(57) Composition injectable à libération prolongée, comprenant une suspension dans un véhicule liquide physiologiquement acceptable d'au moins un principe actif solide particulaire, hydrosoluble et insoluble dans ledit véhicule, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre, en suspension dans ledit véhicule, des particules d'au moins un polymère hydrophile solide, physiologiquement acceptable, non soluble et non gélifiable dans ce véhicule, mais gélifiable dans les fluides biologiques.

FR 2 685 203 - A1



Composition injectable à libération prolongée

La présente invention a pour objet une composition injectable à libération prolongée, comprenant une suspension dans un véhicule liquide physiologiquement acceptable, d'au moins un principe actif solide particulaire, hydrosoluble et insoluble dans ledit véhicule.

On connaît déjà des compositions de ce type dans lesquelles la libération prolongée est obtenue soit par l'adjonction d'un agent viscosifiant, soit par l'enrobage des particules du principe actif, avant leur mise en suspension dans le véhicule liquide. Toutefois, les compositions contenant un tel agent viscosifiant sont généralement peu homogènes et leur injection est malcommode et douloureuse ; quant aux compositions dans lesquelles les particules de principe actif présentent un enrobage, elles sont de fabrication peu aisée, longue et onéreuse.

Le but de la présente invention est de remédier aux inconvénients susmentionnés et à cet effet elle propose une composition telle que définie au premier paragraphe de cette description, qui se caractérise en ce qu'elle comprend en outre, en suspension dans ledit véhicule, des particules d'au moins un polymère hydrophile solide, physiologiquement acceptable, non soluble et non gélifiable dans ce véhicule, mais gélifiable dans les fluides biologiques.

Cette nouvelle composition est de réalisation aisée puisqu'elle ne fait appel qu'à des techniques simples de mélange. Elle est parfaitement homogène et d'injection commode et non douloureuse. On comprendra par ailleurs que, par suite de son injection dans le corps humain ou animal, les particules de polymère hydrophile entrent en contact avec les fluides biologiques aqueux et y développent, avec une tolérance parfaite, la formation d'un gel avec inclusion des particules de principe actif dans ce gel ; le principe actif ainsi inclus dans le gel est ensuite progressivement diffusé vers l'extérieur du gel, c'est-à-dire vers le fluide biologique.

Le polymère hydrophile mis en œuvre selon l'invention peut être de toute nature pour autant bien entendu qu'il possède les caractéristiques susmentionnées. Ainsi, il peut notamment être choisi dans le groupe comprenant les hydroxypropylméthylcelluloses, les

2

hydroxypropylcelluloses, les méthylcelluloses, les poly(méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle), les poly(alcool vinylique), les copolymères éthylène-alcool vinylique, les copolymères styrène-anhydride maléique et les poly(acétate de vinyle).

5 Une préférence toute particulière est néanmoins donnée aux polymères cellulosaux et notamment (i) aux méthylcelluloses telles que celles disponibles sur le marché sous la marque de fabrique METOLOSE[®] de la société SHIN ET SU, ou METHOCEL A[®] de la société DOW CHEMICAL (par exemple METHOCEL A15[®] présentant une viscosité de
 10 15.10⁻³ Pa-s (15 cp) telle que mesurée dans une solution aqueuse à 2 % à 20° C) et (ii) aux hydroxypropylméthylcelluloses telles que celles disponibles sur le marché sous la marque de fabrique METHOCEL K[®] de la société DOW CHEMICAL (par exemple METHOCEL K4M[®] présentant une viscosité de 3500.10⁻³-5600.10⁻³ Pa-s (3500-5600 cp) telle que mesurée
 15 à 20° C dans une solution aqueuse à 2 %).

La granulométrie des particules du polymère hydrophile sera habituellement inférieure ou égale à 1000 ~~μ~~; toutefois, préférence est donnée aux particules micronisées d'une granulométrie de 5-40 ~~μ~~.

Par ailleurs, le véhicule liquide mis en oeuvre selon
 20 l'invention pourra être choisi notamment parmi les suivants : huiles végétales, huiles de silicium, esters de glycérine et d'acides gras à chaîne de moyenne longueur, polyéthylène glycol, propylène glycol, esters du propylène glycol avec des acides gras à chaîne de moyenne longueur, esters de l'acide myristique.

25 A titre d'huiles végétales, on citera notamment l'huile d'arachide et l'huile de sésame.

A titre d'esters de glycérine et d'acides gras, on peut citer en particulier (i) le triglycéride d'acides gras fractionnés (C₈-C₁₀) d'huile de noix de coco, avec éventuellement de l'acide linoléique, 30 disponible sur le marché sous les marques de fabrique MIGLYOL 810[®], MIGLYOL 812[®] et MIGLYOL 818[®] de la société DYNAMITE NOBEL et (ii) le diglycéride d'acides gras fractionnés (C₈-C₁₀) d'huile de noix de coco, combiné à l'acide succinique, disponible sur le marché sous la marque MIGLYOL 829[®] de la société DYNAMITE NOBEL.

35 A titre d'esters de propylène glycol avec des acides gras, on citera en particulier le diester de propylène glycol et des acides gras

3

végétaux saturés (C₈-C₁₀), disponible sur le marché sous la marque de fabrique MIGLYOL 840® de la société DYNAMITE NOBEL.

D'autre part, le principe actif mis en oeuvre selon l'invention pourra notamment être choisi parmi les suivants : amoxicilline trihydrate, bléomycines, mitomycines, indométhacine, adriamycine, céphradine, céphalexine.

La taille des particules du principe actif peut se situer dans la plage de 1 à 1000 μ , mais une granulométrie de 5 à 10 μ , est préférée, afin de résoudre les problèmes de sédimentation et de seringabilité.

La proportion dudit principe actif dans la suspension pourra atteindre 20 % en poids et plus avec un effet retard pouvant atteindre 72 heures.

On ajoutera que le principe actif et le polymère hydrophile ne représenteront, ensemble, avantageusement pas plus de 40 % en poids de la composition selon l'invention.

Quant au rapport en poids principe actif/polymère hydrophile, il sera choisi en fonction de l'effet retard recherché.

On précisera encore que la composition selon l'invention pourra en outre contenir divers additifs facultatifs tels que des agents viscosifiants (polymères solubles dans le véhicule liquide, par exemple du type éthylcellulose ; cires), des agents tensio-actifs et des agents de mise en suspension, dans des proportions n'affectant pas les avantages procurés par l'invention.

Les exemples ci-après sont donnés à des fins d'illustration de la présente invention.

Exemple 1 : Préparation d'une suspension ayant la composition suivante :

.	Amoxicilline trihydrate	18 g
.	Miglyol 812®	30 g
.	Ethylcellulose 20	0,4 g
.	Méthylcellulose (METHOCEL A15®)	2 g
.	Miglyol 840®	complément à 100 g

4

On chauffe à 120° C le mélange Miglyol 840® - éthylcellulose 20 jusqu'à obtention d'une solution homogène. Sous agitation lente, on laisse refroidir cette solution puis lui ajoute la méthylcellulose, le Miglyol 812® et l'amoxicilline trihydrate. La suspension résultante est stable chimiquement et physiquement.

Une étude cinétique de cette suspension, réalisée "in vivo" chez des porcelets dans les conditions ci-après montre le profil de libération représentée sur la figure 1 annexée.

Cette étude est réalisée sur deux animaux. La suspension est administrée dans les muscles de l'encolure, en un seul point d'injection, à la dose unique de 1 ml pour 10 kg de poids vif (correspondant en principe actif à 15 mg/kg).

Le sang est prélevé à la veine jugulaire à différents temps. Les prélèvements sont dosés par méthode microbiologique, selon la technique de diffusion en milieu gélosé.

Exemple 2 : Préparation d'une suspension ayant la composition suivante :

20	. Amoxicilline trihydrate	18 g
	. Ethylcellulose 10	2 g
	. Méthylcellulose (METHOCEL A15®)	2 g
	. Spans 85® (tensio-actif)	0,2 g
	. Miglyol 840®	complément à 100 g

25 Le mode opératoire de préparation est analogue à celui de l'exemple 1. Une étude cinétique de cette suspension, réalisée "in vivo" sur des moutons dans des conditions analogues à celles de l'étude de l'exemple 1, montre le profil de libération représentée sur la figure 2 annexée. Cette dernière montre également, pour comparaison, le profil de libération obtenu avec cette même suspension quand elle est exempte de méthylcellulose.

Exemple 3 : Préparation d'une suspension ayant la composition suivante :

- 5 . Amoxicilline trihydrate 18 g
- . Myristate d'isopropyle 50 g
- . Huile de silicone 7 g
- . Hydroxypropylméthylcellulose (METHOCEL K4M[®]) 2 g
- . Miglyol 840[®] complément à 100 g

10 Cette suspension est obtenue en ajoutant, sous agitation, l'hydroxypropylméthylcellulose et l'amoxicilline trihydrate dans le mélange liquide myristate d'isopropyle-huile de silicone-Miglyol 840[®].

Exemple 4 : Préparation, suivant un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 1, d'une suspension ayant la composition suivante :

- 15 . Amoxicilline trihydrate 18 g
- . Ethylcellulose 10 2 g
- . Hydroxypropylméthylcellulose (METHOCEL K4M[®]) 2 g
- . Spans 85 0.5 g
- . Miglyol 840[®] complément à 100 g

20 Une étude cinétique de cette suspension réalisée *in vivo* chez des ovins dans des conditions analogues à celles de l'étude de l'exemple 1, montre le profil de libération représenté sur la figure 3 annexée.

30

35

6
REVENDICATIONS

1. Composition injectable à libération prolongée, comprenant une suspension dans un véhicule liquide physiologiquement acceptable d'au moins un principe actif solide particulaire, hydrosoluble et insoluble dans ledit véhicule, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre, en suspension dans ledit véhicule, des particules d'au moins un polymère hydrophile solide, physiologiquement acceptable, non soluble et non gélifiable dans ce véhicule, mais gélifiable dans les fluides biologiques.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère hydrophile est choisi dans le groupe comprenant les hydroxypropylméthylcelluloses, les hydroxypropylcelluloses, les méthylcelluloses, les poly(méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle), les poly(alcool vinylique), les copolymères éthylène-alcool vinylique, les copolymères styrène-anhydride maléique et les poly(acétate de vinyle).
- 15 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère hydrophile est constitué par une méthylcellulose présentant une viscosité de $15 \cdot 10^{-3}$ Pa·s (15 cp) telle que mesurée à 20° C dans une solution aqueuse à 2 %, ou par une hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité de $3500 \cdot 10^{-3}$ - $5600 \cdot 10^{-3}$ Pa·s (3500-5600 cp) telle que mesurée à 20° C dans une solution aqueuse à 2 %.
- 20 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi les suivants : amoxicilline trihydrate, bléomycines, mitomycines, indométhacine, adriamycine, céphradine, céphalexine.
- 25 5. Compososition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le véhicule liquide est choisi parmi les suivants : huiles végétales, huiles de silicone, esters de glycérine et d'acides gras à chaîne de moyenne longueur, polyéthylène glycol, propylène glycol, esters du propylène glycol avec des acides gras à chaîne de moyenne longueur, esters de l'acide myristique.
- 30 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le principe actif et le polymère hydrophile représentent au plus 40 % en poids de la suspension.

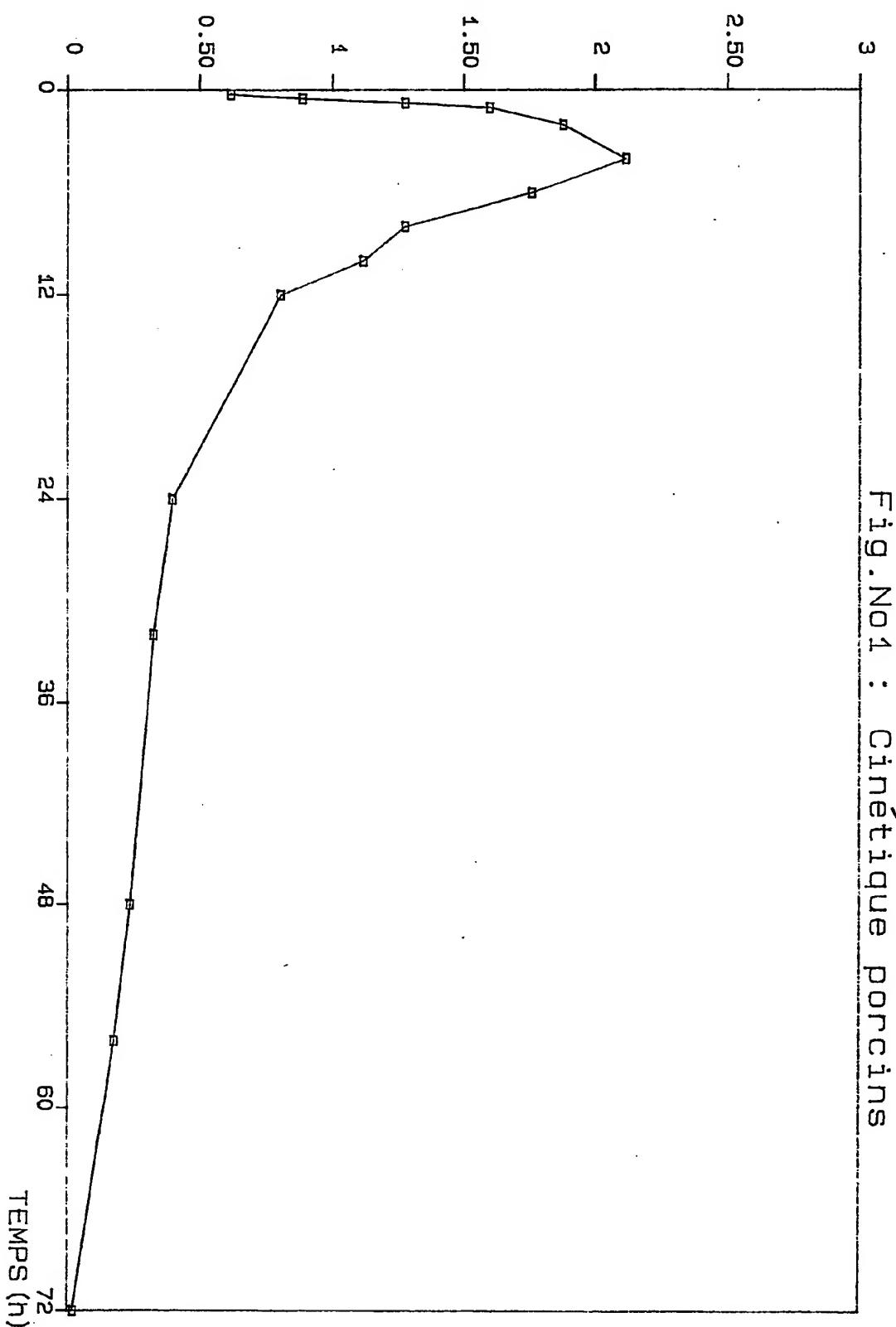
CONCENTRATION ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. No 1 : Cinétique porcins

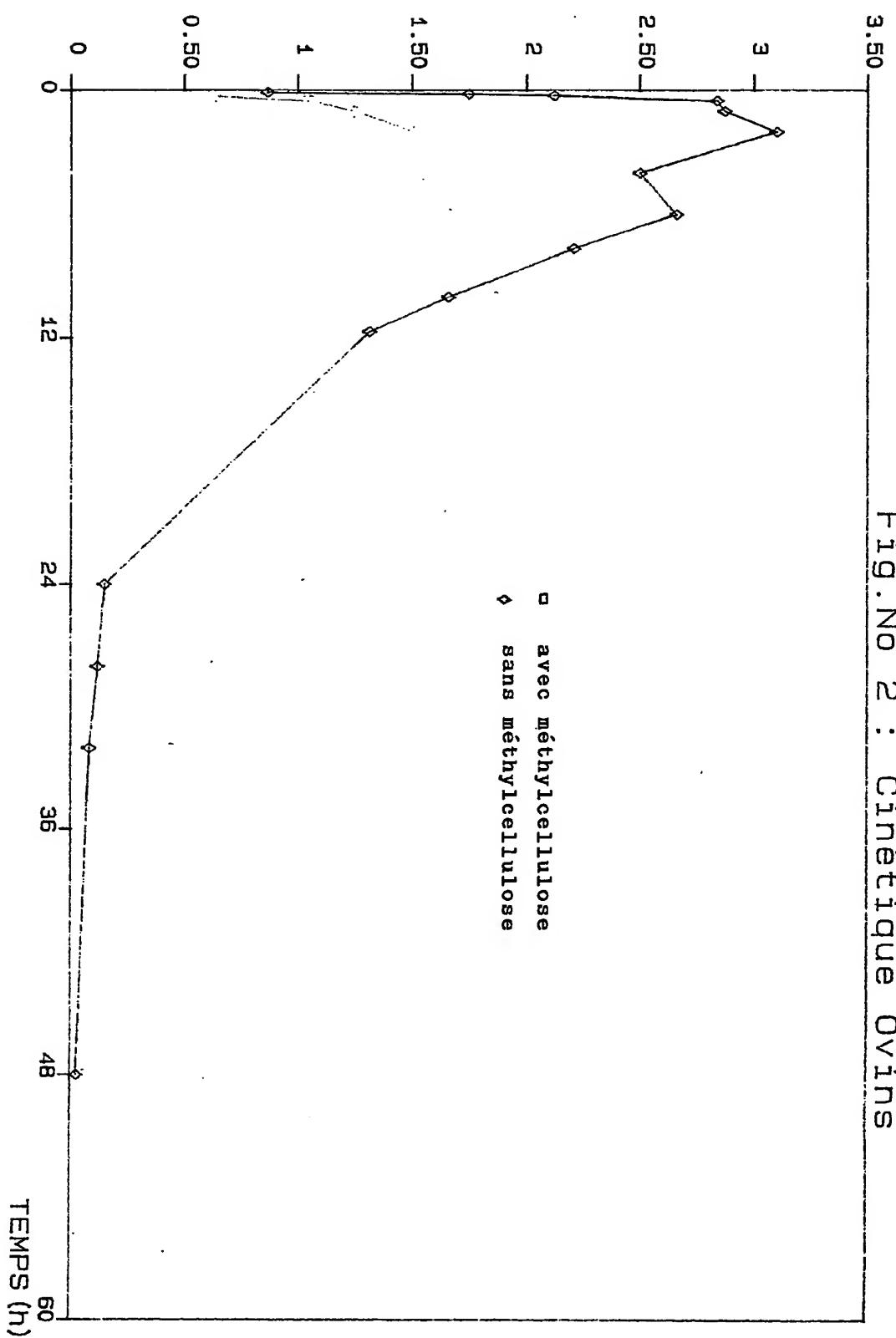
CONCENTRATION ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. No 2 : Cinétique Ovins

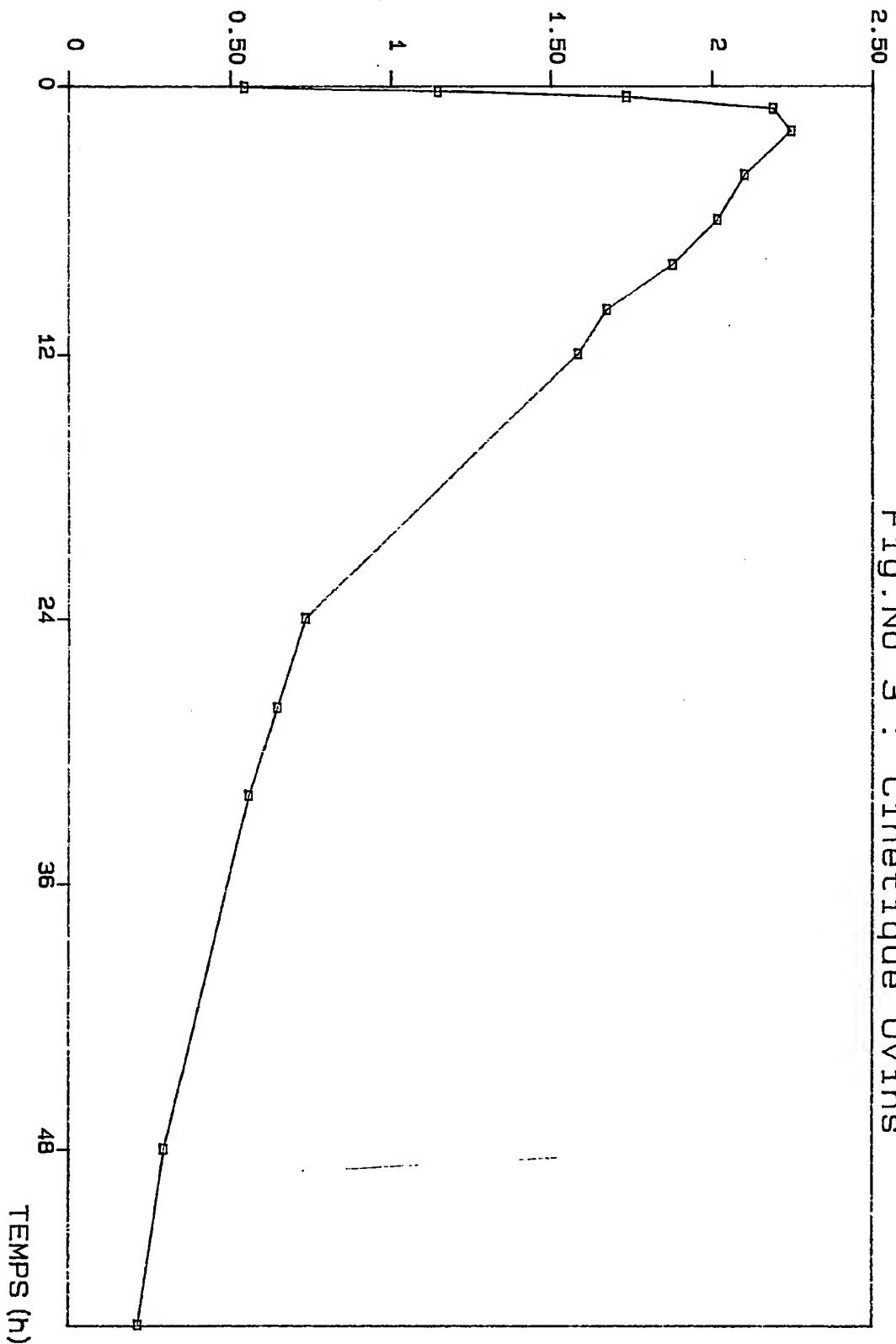
CONCENTRATION ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. No 3 : Cinétique Ovins

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFR 9115892
FA 465461

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 140 255 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD.) * revendications 1,2,4,5,8 * * page 6, ligne 14 - page 7, ligne 2 *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
1	Date d'achèvement de la recherche 24 JUILLET 1992	Examinateur VENTURA AMAT A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		